

## Predlog nove klasifikacije kožnih limfomov Cutaneous lymphomas: proposal for new classification

Sergio Chimenti

*Clinica Dermatologica, Universita degli Studi - L'Aquila, Italy*

---

**Povzetek:** Dosedanje klasifikacije kožnih limfomov (npr. Kielska) so temeljile na njihovih histoloških značilnostih in niso razlikovale med primarnimi in sekundarnimi kožnimi limfomi, zaradi česar imajo majhno praktično vrednost. Nova klasifikacija kožnih limfomov zato temelji na kombinaciji kliničnih, histoloških, imunohistokemičnih in genetskih kriterijev in daje smernice za zdravljenje vsakega posameznega bolnika. Limfome razvršča najprej na T- in B-celične, nato pa glede na potek in prognozo na indolentno, intermedijarno, agresivno ter provizorično skupino.

*Ključne besede:* limfom - klasifikacija; kožne novotvorbe

**Abstract:** The currently used classifications of cutaneous lymphomas, such as that of Kiel, are based on their histologic characteristics, not distinguishing between primary and secondary cutaneous lymphomas. Therefore, their practical value is limited. The new classification combines clinical, histologic, immunohistochemical and genetic criteria which instruct the treatment of the individual patient. Lymphomas are divided into T and B-cell types, and to the respect of their evolution and prognosis the indolent, intermediate, aggressive and provisory group are defined.

*Key words:* lymphoma - classification; skin neoplasms

---

### Uvod

Primarni kožni limfomi so raznovrstna skupina T in B-celičnih limfomov, ki se med seboj močno razlikujejo po klinični sliki, histološkem izvidu, imunofenotipu in prognozi. Včasih niso razlikovali med primarnimi in sekundarnimi limfomi, pač pa so jih delili glede na histološke značilnosti, enako kot ne-Hodgkinove limfome bezgavk po posodobljeni Kielski klasifikaciji<sup>1</sup>, Working Formulation<sup>2</sup> ali novejši klasifikaciji REAL. Novejše študije pa

so pokazale, da se primarni kožni limfomi po klinični in histološki sliki, poteku in prognozi razlikujejo od primarnih limfomov bezgavk istega histološkega podtipa, ki prizadenejo kožo sekundarno.<sup>3-5</sup> Poleg tega so dokazali razlike v prisotnosti translokacij, ekspresivnosti onkogenov, identifikaciji virusnih zaporedij in adhezijskih molekul, kar vse kaže, da so kožni limfomi klinično in biološko posebna skupina.<sup>6</sup> Dosedanje klasifikacije imajo majhno izrazno vrednost pri kožnih limfomih, poleg tega pa teh limfomov ne moremo pravilno razvrščati le po histoloških kriterijih. Nekateri oblike kožnega limfoma velikih celic, ki se klinično obnašajo malo agresivno, ne moremo uvrstiti v isto skupino kot visoko ma-

Naslov avtorja: Prof. Sergio Chimenti, M.D., Ph.D., Dipartimento S.T.B., Via Vetorio/Loc. Coppito 2, I-67100 L'Aquila, Italia. Tel: 0862/433558-778213; Fax: 0862/433433; E-mail: chimenti@univaq.it

ligne limfome. Zato sedanjih klasifikacij ne-Hodgkinovih limfomov bezgavk ne moremo uporabiti tudi za kožne limfome.

Študijska skupina za kožne limfome pri Evropski organizaciji za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) je pred kratkim predlagala novo klasifikacijo primarnih kožnih limfomov, ki temelji na kombinaciji kliničnih, histoloških, imunohistokemičnih in genetskih kriterijev. Klasifikacija je predvsem klinično uporabna, saj ponuja smernice za pravilno zdravljenje vsakega bolnika (Tabela 1).<sup>7</sup> Primarni kožni limfomi so definirani kot ne-Hodgkinovi limfomi, ki se kažejo s spremembami na koži, brez znakov bolezni v drugih organih v trenutku postavitve diagnoze in v naslednjih šestih mesecih po skrbno opravljeni določitvi stadija. Klasifikacija EORTC ne vključuje limfomov, ki prizadenejo kožo sekundarno, in tistih, ki nastanejo pri bolnikih z oslabiljenim imunskim mehanizmom. Za razliko od Kielske in predhodnih klasifikacij, ki razvrščajo limfome na podlagi histološkega podtipa, klasifikacija EORTC definira različne skupine z natančno definiranimi kliničnimi in histološkimi značilnostmi, ki predstavljajo klinični potek, odgovor na terapijo in pričakovano prognozo. Zaradi tega klasifikacija EORTC deli limfome glede na klinično obnašanje na indolentne, intermediarne in agresivne. Poleg tega klasifikacija upošteva tudi nekatere »provizorične skupine«, ki predstavljajo skupino kožnih limfomov z značilnimi histološkimi lastnostmi (morfologija, histološki vzorec, imunofenotip), vendar s slabo definirano klinično sliko (Tabela 1).

Fungoidna mikoza (FM) je najpogostejša oblika primarnega kožnega limfoma. V začetku se klinično kaže z makulami, ki se pozneje razvijejo v plake in tumorje.<sup>8</sup> Klinične oblike (verrucosa, palmoplantare, poikilodermica, dishydrotica, hipopigmentata, bulosa in pilotropica) so klinično in histološko podobne klasični FM. Histološko jo potrdimo s prisotnostjo neoplastičnega infiltrata, ki ga sestavljajo majhni in/ali srednje veliki limfociti T s

cerebriformnim jedrom. Limfociti so razporejeni trakasto v zgornjem delu dermisa in težijo k epidermotropizmu.<sup>9</sup> Neoplastični limfociti imajo samo en imunofenotip CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- in CD30-, v redkih primerih imajo celice fenotip T zaviralnik.<sup>10</sup> Po klasifikaciji EORTC je FM uvrščena v indolentno skupino limfomov, t.j. skupino z neagresivnim kliničnim potekom. Napredovanje limfoma je zelo počasno in le poredko ga lahko v napredovalih stadijih spremlja prizadetost bezgavk in notranjih organov. Petletno preživetje bolnikov s FM je 97%. FM lahko napreduje v smeri limfoma T velikih celic CD30+ ali CD30-, s čimer se prognoza poslabša.<sup>11</sup>

FM, povezana s folikularno mucinozo, ki so jo včasih obravnavali kot obliko FM, predstavlja danes posebno skupino zaradi drugačnega napredovanja in slabše prognoze. Klinično se kaže s papulami in/ali tumorji, ki so pogosto povezani z močnim srbenjem in bakterijskimi superinfekcijami. Lokalizirana je predvsem na vratu in lasišču, kjer pogosto povzroči kvadrat sekundarne alopecije. Histološko opazimo infiltrate ob adneksih in žilah z opaznim folikulotropizmom. Imunofenotipska slika je nadrejena klasični FM.<sup>7,8,12</sup>

Med neagresivnimi T-celičnimi limfomi se pagetoidna retikuloza kaže z makulami in hiperkeratotičnimi plaki, ki prizadenejo samo okončine, histološko pa gre za proliferacijo neoplastičnih intraepidermalnih T-limfocitov. Čeprav v literaturi opisujejo dve obliki pagetoidne retikuloze, lokalizirano tipa Woringer-Kolopp in generalizirano tipa Kotron-Goodman, je izraz pagetoidna retikuloza primeren le za prvo. Ta oblika ima dobro prognozo, medtem ko se generalizirana oblika klinično obnaša kot FM.

Primarne kožne limfoproliferativne motnje CD30+ predstavljajo spekter prizadetosti, ki jih razmejujejo na eni strani limfomi z velikimi T-celicami CD30+, na drugi pa limfomatoidna papuloza in obsegajo mejne primere, ki kažejo neujemanje med kliničnimi in histo-

**Tabela 1.** EORTC klasifikacija primitivnih kožnih limfomov**Table 1.** EORTC classification of primitive cutaneous lymphomas

<b>T-celični limfomi</b>	<b>B-celični limfomi</b>
<u>Indolentni</u>	<u>Indolentni</u>
- Fungoidna mikoza	Centrofolikularni limfom
- Fungoidna mikoza s folikularno mucinozo	Imunocitom (mejni B celični limfom)
- Pagetoidna retikuloza	
- Limfom velikih T limfocitov CD30 <sup>+</sup>	
anaplastični	
immunoblastni	
pleomorfni	<u>Intermediarni</u>
- Limfomatoidna papuloza	Limfom B velikih celic spodnje okončine
<u>Agresivni</u>	
Sézaryjev sindrom	
Limfom z velikimi celicami T CD30-	
immunoblastni	
pleomorfni	
<u>Provizorična skupina</u>	<u>Provizorična skupina</u>
Postarana granulomatozna koža	Intravaskularni limfom B velikih celic
Pleomorfni limfom z majhnimi/srednjimi celicami	Plazmocitom
Podkožni T celični limfom panikulitičnega tipa	

loškmi značilnostmi. Limfomi velikih T-celic CD30<sup>+</sup> se kažejo z nodularnimi in/ali tumorskimi spremembami, ki so solitarne ali lokalizirane, brez kliničnih znakov ali anamnestičnih podatkov o FM, limfomatoidne papuloze ali druge oblike kožnega limfoma. Histološko opažamo difuzen neepidermotropni infiltrat velikih neoplastičnih T limfocitov, katerih morfologija je v večini primerov anaplastična, lahko pa je tudi pleomorfna ali imunoblastna. Imunofenotipski vzorec označuje ekspresija antigena CD30 na več kot 75% tumorskih celic, ki imajo le fenotip CD4<sup>+</sup> brez antigenov pan-T (CD2, CD3, CD5). Primarni kožni limfomi z velikimi T-celicami CD30<sup>+</sup> imajo zelo ugodno prognozo s petletnim preživetjem 90%, za razliko od ustreznih primarnih oblik v bezgavkah. Nimajo pa tako ugodnega kliničnega poteka oblike, ki se razvijejo iz nekega drugega primarnega kožnega limfoma, ki ima agresivnejši potek.<sup>3,7,14</sup>

Za limfomatoidno papulozo je značilno pojavljanje papuloznih in/ali nodularnih spre-

memb, ki se ponavljajo. Razvijajo se nekrotično-hemoragično in se spontano resorbirajo v 3 do 6 tednih. Pri histološki obliki »variante A« se pojavlja reaktivni neepidermotropni infiltrat, ki ga sestavljajo majhni limfociti, histiociti, nevtrofilci in eozinofilci z velikimi večjedrnimi celicami ali celicami tipa Reed-Sternberg CD30<sup>+</sup>. »Varianta B« pa je histološko in imunohistokemično podobna klasični FM z epidermotropnim infiltratom, ki ga sestavljajo atipični elementi majhnih in/ali srednje velikih dimenzij s cerebriformnim jedrom. »Tip C« histološko spominja na limfom velikih celic CD30<sup>+</sup> z monomorfno populacijo neoplastičnih celic s tem antigenom. Petletno preživetje bolnikov z limfomatoidno papulozo je 100%, čeprav se v 10 do 20% lahko razvije v drugo obliko kožnega limfoma, praviloma v FM, limfom CD30<sup>+</sup> ali Hodgkinovo bolezen.<sup>3,14,15</sup>

Sézaryjev sindrom (SS), vključen med oblike kožnega T-celičnega limfoma, ima agresiven klinični potek, v anamnezi pa zasledimo

trias eritrodermija, generalizirana limfadenopatija in prisotnost neoplastičnih celic v koži, bezgavkah in periferni krvi. Spremljajo ga lahko tudi alopecija, onihodistrofija, palmo-plantarna hiperkeratoza in močno srbenje. Četudi kaže histološke in imunohistokemične značilnosti FM, je lahko neoplastični infiltrat bolj monomorfen in ne kaže epidermotropizma. Diagnostični kriteriji za SS še vedno niso enotni: čeprav nekateri avtorji menijo, da je prisotnost najmanj 1000 neoplastičnih celic na mm<sup>3</sup> ustrezen parameter, se zdita trenutno najpomembnejša kriterija kloniranost neoplastičnih T celic in značilno povišano razmerje CD4/CD8 (>10) v periferni krvi.<sup>8,16,17</sup>

Limfomi velikih celic CD30- za razliko od tistih z antigenom CD30 hitro napredujejo in imajo slabo prognozo. Kažejo se z nodularno-tumorskimi spremembami, ki se hitro razširijo na vso površino kože. Po definiciji ne smejo biti povezani ali se razviti iz FM, histološko pa jih označuje infiltrat, ki ga sestavljajo predvsem velike celice T CD4+ pleomorfne oblike s cerebriformnim jedrom in imunoblasti. Prisotnost več kot 30% atipičnih limfocitov velikih dimenzij je razlikovalni kriterij nasproti pleomornim limfomom CD30- majhnih in/ali srednjih dimenzij, ki so samostojna bolezen in so uvrščeni v provizorično skupino s slabo prognozo.<sup>18,19</sup>

V provizorično skupino uvrščajo tudi postarano granulomatozno kožo, redko obliko limfoma, za katero je značilen počasen razvoj eritematoznih sprememb. Te so lokalizirane v pazdušnih in dimeljskih pregibih, postopno pa postajajo viseče in dajejo videz zbrzdane in drobno luščice površine. Histološko najdemo v dermisu in subkutisu značilne granulome, ki jih sestavljajo večjedrne celice velikanke ki imajo v citoplazmi elastično tkivo. Imunofenotipski vzorec neoplastičnega infiltrata je analogen tistemu pri FM, prognoza pa je, sodeč po sicer majhnem številu opisanih primerov v literaturi, vedno ugodna.<sup>20</sup>

Posebno skupino tvori podkožni T-celični limfom, ki ga v Evropi opisujejo precej redko,

pogosteje pa v ZDA. Ta se kaže z nodularnimi spremembami ali plaki v nivoju podkožnega tkiva zlasti po spodnjih okončinah. Neoplastični infiltrat je sestavljen iz pleomornih limfocitov fenotipa T pomagalk ali T zaviralk majhnih, srednjih ali velikih dimenzij in makrofagov. Klinični potek je agresiven, še zlasti če ga spremlja hemofagocitni sindrom.<sup>21</sup>

Centrofolikularni limfomi B predstavljajo limfome primitivnih kožnih B limfocitov, ki jih klinično srečujemo najpogosteje (Tabela 1). Kažejo se s papulami, plaki in/ali noduli, ki se pojavljajo samo na glavi, vratu ali trupu. Klinično napredovanje je počasno in redko zajamejo izvenkožne predele. Histološko zasledimo neoplastični infiltrat, ki ga sestavljajo centroцитi, centroblasti in reaktivni T limfociti v različnem odstotku, odvisnem od stadija preučevane spremembe. Na neoplastičnih celicah najdemo označevalce, ki so vezani na B limfocite (CD19, CD20, CD22, CD79a) in imajo monoklonsko razporeditev genov za imunoglobuline. Za razliko od oblike, ki se pojavlja v bezgavkah, limfomi B s centrofolikularnimi primitivnimi kožnimi celicami nimajo proteina t,<sup>14,18</sup> redko pa najdemo protein bcl-2. Pet-letno preživetje bolnikov s centrofolikularnim limfomom je 97%.<sup>22,23</sup>

Centrofolikularni limfomi, ki se pri starejših bolnikih kažejo z nodularnimi in/ali tumorskimi spremembami rdečkaste ali modrikaste barve na predelih spodnjih okončin, predstavljajo samostojno skupino. Na histološkem nivoju prevladujejo veliki limfociti B, centroцитi in imunoblasti, prognoza pa je slabša kot pri tistih, pri katerih so spremembe po glavi in trupu.<sup>24</sup>

Primarni kožni imunocitomi, ki jih imenujejo tudi limfome B mejnega področja, se kažejo s posameznimi ali številnimi nodulo-tumorskimi spremembami, ki se pojavljajo le na okončinah. Sestavljajo jih celice B-monocitoidi, limfoplazmocitoidi, plazmatke, mali neoplastični B limfociti in T reaktivne celice. Etiopatogenetsko včasih te limfome povezujejo z okužbo z Borelijo burgdorferi. Praviloma se

klinično razvijajo počasi, prognoza pa je zelo ugodna.<sup>5</sup>

Intravaskularni B limfomi in plazmocitomi sestavljajo provizorično skupino v skupini primarnih kožnih B limfomov in jih le redko srečamo v literaturi.

B-celični intravaskularni limfomi imajo v histološki sliki skupke neoplastičnih B limfocitov v razširjenih žilah usnjice in podkožja. Kažejo se s prizadetostjo centralnega živčnega sistema in kože, prognoza pa je slaba.<sup>25</sup>

Plazmocitom kože je zelo redek in predstavlja 4% ekstramedularnih plazmocitomov. Lezije so sestavljene iz bogatega infiltrata zrelih plazmatk, na katerih najdemo citoplazemske monoklonske imunoglobuline in antigen CD38.<sup>26</sup>

Skratka, EORTC klasifikacija ima precejšnjo praktično vrednost, saj daje možnosti pravilnega pristopa k zdravljenju primitivnih kožnih limfomov, bolniku pa prihrani nepotrebne agresivne postopke.

### Zahvala

Zahvaljujemo se Bojanu Popoviču, dr. med., Klinični center Ljubljana, Dermatovenerološka klinika za prevod prispevka v Slovenščino.

### Literatura

1. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1998; **1**: 292.
2. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; **49**: 2112.
3. Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European multicentric study on 47 cases. *Cancer* 1993; **71**: 2097.
4. Willemze R, Meijer CJLM, Scheffer E et al. Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. *Am J Pathol* 1987; **126**: 325.
5. Rijlaarsdam JU, Van der Putte SCJ, Berti E et al. Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology* 1993; **23**: 117.
6. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM. Classification of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Histopathology* 1994; **24**: 405.
7. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; **90**: 354.
8. Chimenti S, Fargnoli MC, Peris K. La micosi fungoide. Dalla clinica alla biologia molecolare. *G Ital Dermatol Venereol* 1997; **132**: 413.
9. Smoller Br, Bishop K, Glusac E, Warnke R. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 1423.
10. Ralfkiaer E. Immunohistochemical markers for the diagnosis of mycosis fungoides. *Semin Diagnost Pathol* 1991; **8**: 62.
11. Cerroni L, Rieger E, HÜDl S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992; **16**: 543.
12. Nickloff BJ, Wood C. Benign idiopathic versus mycosis fungoides-associated follicular mucinosis. *Pediatr Dermatol* 1985; **2**: 201.
13. Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 402.
14. Willemze R, Beljaards RC. The spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1) positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 973.
15. MacCaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968; **97**: 23.
16. Sézary A, Bouvraïn Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstreuseuses dans le derme et dans le sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1983; **45**: 254.

17. Willemze R, van Vloten WA, Hermans J, Damsteg WJM, Meijer CJLM. Diagnostic criteria in Sézary's syndrome. A multiparameter study of peripheral blood lymphocytes in 32 patients with erythroderma. *J Invest Dermatol* 1983; **81**: 392.
18. Beljaards RC, Meijer CJLM, van der Putte SCJ et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas. Clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases of mycosis fungoides other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994; **172**: 53.
19. Friedmann D, Wechsler J, Delfau Mh et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 1009.
20. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994; **12**: 375.
21. Gonzales CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 199; **5**: 17.
22. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma: clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. *Cancer* 1991; **67**: 2311.
23. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer P, Kerl H. bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: 231.
24. Vermeer MH, Geelen FAMJ, van Haselen CW et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 1304.
25. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WPD. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1995; **17**: 242.
26. Chang Yt, Wong CK. Primary cutaneous plasmocytomas: *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 177.